

ZUR BEHANDLUNG DER DIABETISCHEN
ACETONURIE UND DES ACETONÄMISCHEN
ERBRECHENS MIT GLYCERIN

ABDOLKARIM KHODAI

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Klinische Chemie am
Städt. Krankenhaus München-Schwabing

Chefarzt: Prof. Dr. O. Wieland

Zur Behandlung der
diabetischen Acetonurie und des
acetonämischen Erbrechens mit Glycerin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Abdolkarim Khodai
aus Zahedan/Iran

München 1971

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Wieland

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung 12.5.1971



Meinen Eltern

Inhalt

	Seite
Problemstellung	5
Einleitung	7
Ketogenese aus Fettsäuren	9
Ketogenese aus Aminosäuren	12
Utilisation der Ketonkörper im Organismus	16
Entstehungsmechanismus der Ketose	17
Biochemie der Ketonkörperbildung	18
Einfluß von Hormonen auf den Fettstoffwechsel und die Ketonkörperbildung	22
Antiketogene Substanzen	28
Wirkung des Glycerins	33
Eigene Untersuchungen - Methodik -	39
Diskussion	47
Zusammenfassung	51
Literaturangaben	53

P R O B L E M S T E L L U N G

In der Diabetesforschung stellte die Ketose ein zentrales Problem dar und regte zu weitgehenden experimentellen Versuchen an.

Lange Zeit hatten die Ärzte kein wirksames Mittel in der Hand, um die Ketose als Komplikation des Diabetes zu bekämpfen.

Heute, 50 Jahre nach Entdeckung des Insulins durch BANTING und BEST und trotz der Fortschritte, die die Medizin seit dieser Zeit gemacht hat, ist dieses Problem von gleicher Aktualität und Gegenstand der Untersuchung in vielen Forschungslaboratorien.

Es ist bekannt, daß es auch bei gut mit Insulin eingestellten Diabetikern unter ungewöhnlicher Belastung zur Ketoacidose kommen kann.

Besonders der kindliche und jugendliche Organismus, der empfindlich schon auf kleine Dosen Insulin reagiert, neigt andererseits ebenso rasch zur Ketonämie.

Deshalb hörte die Suche nach antiketogenen Substanzen auch in der Insulinära nicht auf.

In diesem Zusammenhang machte schon HIRSCHFELD (5) 1895 auf die antiketogene Wirkung des Glycerins aufmerksam. In Tierversuchen und auch beim Menschen

wurde diese Substanz auf ihre antiketogene Wirkung erprobt (101, 94, 102, 104, 110).

Die Erfolge in der Diabetesbehandlung nach allgemeiner Einführung der Insulintherapie ließen dieses Mittel vorübergehend in Vergessenheit geraten.

Neuerliche Experimente mit Glycerin (109) ließen einen so ausgeprägten antiketogenen Effekt dieses Mittels erkennen, daß der Wunsch erweckt wurde, Glycerin auch in der Klinik zu erproben und seine Einführung in die Ketosetherapie bei Diabetes zu erwägen.

Auch gegen das acetonämische Erbrechen bei Kindern gibt es heute in der Pädiatrie noch kein speziell wirksames Mittel.

Diese Überlegungen gaben Anlaß zu den vorliegenden Untersuchungen über die antiketogene Wirkung des Glycerins und seine Brauchbarkeit für die Therapie der diabetischen Acetonämie sowie des acetonämischen Erbrechens.

Darüber hinaus werden kurz die früheren und heutigen Auffassungen über Ätiologie und Pathogenese der Ketonkörperbildung besprochen, sowie die bisher bekannten ketogenen und antiketogenen Substanzen diskutiert.

E I N L E I T U N G

Seit mehr als einem Jahrhundert beschäftigt das Problem der Ketose, ihrer Entstehung und Bekämpfung viele Wissenschaftler.

Die mittlere Lebenserwartung eines Diabetikers um die Jahrhundertwende betrug 4,9 Jahre. Bei Kindern und Jugendlichen sogar 1,3 Jahre. Das Schicksal dieser Kranken wurde durch das unabwendbare ketoacidotische Coma diabeticum besiegelt.

PETERS 1857 (1) wies als Erster auf einen eigentümlichen Geruch des Atems und des Harns hin, den er bei mehreren Fällen von Diabetes feststellen konnte und den er als Beimengungen von Aceton deutete. Er konnte auch das Aceton aus dem Blut und Urin einer im Coma diabeticum verstorbenen Frau gewinnen. Peters glaubte, daß der Tod durch Acetonvergiftung eingetreten war, da das Gehirn und die übrigen Organe nach Aceton rochen. Aceton wurde auch von ihm im Urin von Patienten nachgewiesen, die an Scharlach, Masern und Lungenentzündung erkrankt waren.

Eine quantitative Bestimmung von Aceton wurde zuerst von v. JAKSCH 1885 (2) angegeben.

JÄNNICKE und ROSENFELD stellten zu gleicher Zeit (1885) fest, daß bei ausschließlicher Ernährung mit Fleisch, Aceton im Harn von gesunden Probanden auftritt.

In Untersuchungen an zwei hungernden Menschen wurden von LEHMANN und Mitarbeiter (3) eine Acetonurie nachgewiesen, die sie als Folge eines vermehrten Eiweißabbaues ansahen.

Auch V. NOORDEN 1893 (4) vertrat die Ansicht, daß die Bildung von Aceton als Folge eines vermehrten Eiweißabbaues im Fieber und Hunger auftritt.

HIRSCHFELD (5) wies darauf hin, daß die Bildung von Aceton im Hungerzustand nicht auf den gesteigerten Eiweißabbau, sondern lediglich auf das Fehlen von Kohlenhydraten bei Nahrungskarenz zurückzuführen ist.

Die tägliche Acetonausscheidung im Urin bei hungernden Menschen und bei Versuchspersonen mit fett- und eiweißreicher jedoch kohlenhydratfreier Nahrung blieb gleich hoch, sank jedoch sofort, sobald zusätzlich kleine Mengen von Kohlenhydraten gegeben wurden (5).

Ketogenese aus Fettsäuren

Lange Zeit blieb die Herkunft des Acetons unbekannt. GEELMUYDEN (6, 7) erkannte als Erster, daß sich die Ketonkörper von den Fettsäuren ableiten. Durch Versuche von EMBDEN und Mitarbeiter (8) im Jahre 1906 wurde bei der Durchströmung von Hundelebern nachgewiesen, daß Fettsäuren und gewisse Aminosäuren Aceton liefern. Dies wurde verständlich, als KNOOP (9) das Prinzip des Fettsäureabbaus auf dem Wege der β -Oxydation entdeckte. Erst viel später wurde durch eingehende Arbeiten von LYNEN und Mitarbeiter (10, 11) die genauen Vorgänge der β -Oxydation aufgeklärt. Diese beruht darauf, daß die Fettsäuren sukzessiv um je 2 C-Atome verkürzt werden, bis schließlich die Stufe der aktivierten Essigsäure bzw. des Acetyl-Coenzym A erreicht ist. Aus diesem kann dann Acetessigsäure und hieraus durch Decarboxylierung oder durch Reduktion β -Hydroxybuttersäure entstehen.

Zunächst sei kurz auf den Fettsäureabbau eingegangen: Die Oxydation der Fettsäuren beginnt durch Verbindung mit Coenzym A zum Coenzym A-Thioester. Zur Herstellung dieser energiereichen Verbindung muß 1 ATP aufgewandt werden.



Gl. 1

Zunächst reagiert die Fettsäure mit ATP und einem Enzym unter Abspaltung von Pyrophosphat zu Acyl-Adenylat, welches dann durch Co A-SH in Acyl-SCo A und AMP zerlegt wird. Der erste Schritt des weiteren Abbaus ist eine Dehydrierung; dadurch entsteht die entsprechende α , β -ungesättigte Fettsäure-Co A-Verbindung, vgl. Abb. 1. Das Enzym Acyl-Co A-Dehydrogenase enthält Flavin-adenindinucleotid (FAD) als Coenzym gebunden. Die Flavoproteine werden durch Enzyme der Atmungskette wieder reoxydiert und stehen dann der β -Oxydation erneut zur Verfügung. An die α , β -ungesättigte Fettsäure-Co A-Verbindung wird nun Wasser angelagert unter Bildung einer β -Hydroxyfettsäure. Der nächste Schritt des Abbaues wird von der Enoyl-Co A-Hydratase katalysiert. Die sekundäre Alkoholgruppe wird schließlich durch die β -Hydroxy-Acyl-Co A-Dehydrogenase zur Ketogruppe dehydriert. Die dehydrierte Verbindung ist als β -Keto-Acyl-Thioester recht labil und kann durch ein weiteres Molekül Co A-SH und durch die β -Ketothiolase unter Aufspaltung der C-C-Bindung in Acetyl-CoA und $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{n-2}-\text{CO S-Co A}$ zerlegt werden.

Bei einem Umlauf der β -Oxydation wird also eine "aktivierte Essigsäure" gebildet.

Die Fettsäure-Co A-Verbindung wird erneut in die Reaktion 1 eingeschleust. Hierzu ist kein weiteres Molekül ATP nötig. Es genügt also, wenn die Fettsäure einmal "aktiviert" worden und mit Co A verbunden ist, um sie schrittweise in C_2 -Einheiten, nämlich in Acetyl-Co A zu zerlegen. Da die Kette stets um 2 C-Atome verkürzt wird und die Dehydrierung und Hydratisierung zu β -Hydroxy- und β -Ketosäuren führen, nennt man den ganzen Ablauf des Reaktionsschemas auch β -Oxydation.

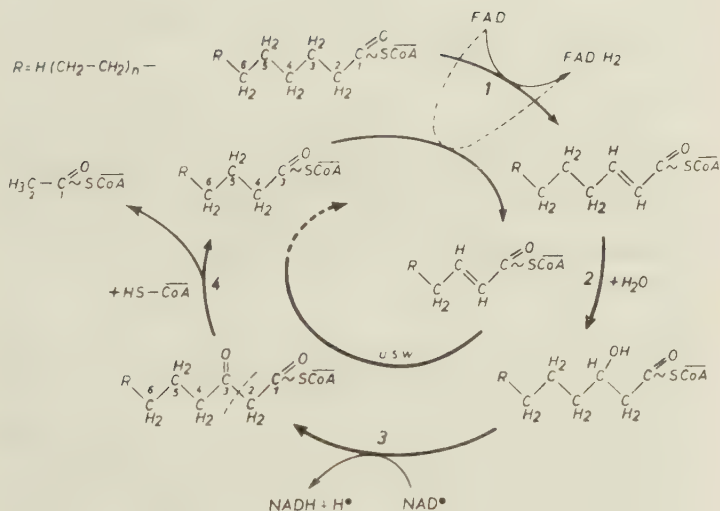


Abb. 1) Schema der Fettsäureoxydation nach
LYNEN (10, 11), entnommen aus Karlson,
Lehrbuch der Biochemie (12).

Durch Wiederholung des Vorganges wird schließlich die ganze Kohlenstoffkette der Fettsäure in C_2 -Fragmente zerlegt. Die Reaktionsfolge wird nach LYNEN (10, 11) als "Fettsäurecyclus" bezeichnet.

Das bei der Fettsäureoxydation entstandene Acetyl-CoA wird über den Citronensäurecyclus weiter oxydiert. Der Citronensäurecyclus dient also nicht nur der Oxydation der Kohlenhydrate, er ist von ebenso großer Bedeutung für die Oxydation der Fettsäuren.

Bei bestimmten pathologischen Zuständen kann das Zusammenspiel von β -Oxydation und Citratcyclus gestört sein, dann kommt es infolge Überproduktion von Acetyl-CoA zum Auftreten von Acetessigsäure, β -Hydroxybuttersäure und Aceton.

Während beim Abbau geradzahliger Fettsäuren das gesamte Kohlenstoffskelett in C_2 -Einheiten zerlegt wird, werden ungeradzahlige Fettsäuren nach dem gleichen Prinzip abgebaut, liefern aber beim letzten Schritt der Oxydation nicht Acetyl-CoA, sondern Propionyl-CoA.

Der Stoffwechsel der Propionsäure wurde von vielen Autoren untersucht, sie fanden, daß diese kurzkettige Fettsäure als einzige Fettsäure in Glukose umgewandelt werden kann (13, 14). Dies ist heute verständlich, nachdem der Abbauweg der Propionsäure durch OCHOA und Mitarbeiter (15) aufgeklärt wurde. Propionsäure wird nämlich, nachdem sie in CoA-Verbindung übergegangen ist, durch Carboxylierung über mehrere Zwischenstufen in Bernsteinsäure umgewandelt und gelangt dadurch direkt in den Citronensäurecyclus. Durch weitere Umwandlung zu Malat kann so Propionat in den Glukoneogeneseweg eingeschleust werden.

Ketogenese aus Aminosäuren

Es ist seit langem bekannt, daß Acetessigsäure auch beim Abbau einiger Aminosäuren entsteht. Diese Aminosäuren sind deshalb "ketoplastisch" oder "ketogen" genannt worden.

Die Umwandlung von Aminosäuren in Ketonkörper wurde zuerst von GUSTAV EMBDEN (8) beobachtet.

In großangelegten Versuchen mit der isoliert durchströmten Hundeleber wurden verschiedene Substanzen auf ihre ketogene Wirkung untersucht. EMBDEN folger- te aus seinen Experimenten, daß bestimmte Amino- säuren in dieselben Endprodukte übergehen wie die um 1 C-Atom ärmeren Fettsäuren; z.B. verhält sich Leucin wie die Isovaleriansäure, d.h. es liefert Aceton; Valin dagegen ist wie die Isobuttersäure kein Acetonbildner. Es konnte beim Zusatz von 2 g Leucin zum Perfusionsmedium maximal 93 mg Aceton pro Liter durchströmtes Blut gewonnen werden.

Andere Aminosäuren wie Tyrosin und Phenylalanin liefern ebenfalls Aceton. Tyrosin und Phenylalanin wurden als aromatische Substanzen angesehen, deren Benzolring im Tierkörper zerstörbar ist (auch Homo- gentisinsäure als Umwandlungsprodukt des Phenylalanins liefert Aceton). Während bei einer Reihe von Körpern mit unverbrennlichem aromatischem Kern (Phenyllessig- säure, Phenylpropionsäure, Zimtsäure) keine Aceton- bildung erfolgte.

Von den Homologen der Essigsäure wurde nur Butter- säure untersucht, die unter gleichen Versuchsbedin- gungen wie Leucin, 148 mg Aceton pro Liter durch- strömtes Blut lieferte. Allerdings liefern nach JOWETT und QUASTEL (16) die langkettigen Fettsäuren erheblich mehr Aceton als die Fettsäuren mit kurzer Kette.

Am stärksten war die Acetonbildung bei den Versuchen von EMBDEN et al. (8) nach Zufuhr von β -Hydroxybuttersäure zum Perfusionsmedium. Dies scheint heute selbstverständlich, da β -Hydroxybuttersäure selbst als Ketonkörper und Vorstufe des Acetons bekannt ist.

Die Beobachtungen von Embden wurden später durch Versuche von EDSON (17) mit Leberschnitten bestätigt und weiter präzisiert. Es erwiesen sich die Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin und Leucin (zum Teil auch Isoleucin) als ketogen, allerdings in Leberschnitten von gefütterten Tieren. Während bei den Leberschnitten von Hungertieren (24 Stunden Nahrungskarenz) dl-Leucin die einzige Aminosäure war, die ketogen wirkte (17, 18).

Nach EDSON (17) ist der Anteil der Aminosäuren als Ausgangsstoff für die Bildung der Acetessigsäure sehr niedrig und nicht vergleichbar mit dem der Fettsäuren. Werden Fettsäuren und Aminosäuren gemeinsam den Leberschnitten zugesetzt, so wird sogar eine gewisse anti-ketogene Wirkung von einigen Aminosäuren wie Arginin und Ornithin festgestellt.

Daß der Stoffwechsel von Phenylalanin und Tyrosin zur Bildung von Acetessigsäure führt, wurden von SCHEPARTZ und GURIN (19) und von WEINHOUSE und MULLINGTON (20) auch durch Isotopenmarkierungsstudien nachgewiesen.

Die Acetessigsäure beim Abbau der Aminosäuren entsteht nicht sofort als freies Acetacetat, sondern wird intermediär über Acetacetyl-CoA unter Einwirkung des HMG-CoA-Cyclus (s.S. 20) in Acetacetat übergeführt.

Eine Ausnahme davon stellt Leucin dar, welches direkt über HMG-CoA zu Acetessigsäure abgebaut werden kann. Dies mag erklären, warum das Leucin mehr als die anderen Aminosäuren ketogen wirkt.

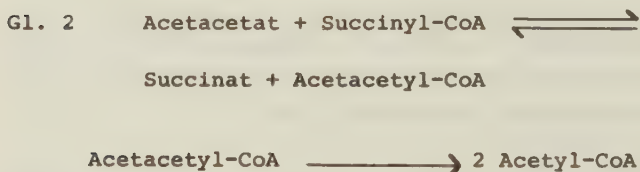
Die diabetische Leber bildet ein Vielfaches mehr an Aceton als die des nicht diabetischen Hundes, wie aus den Versuchen von EMBDEN und LATTES (21) hervorgeht.

KÜLZ (22) fand bei schwerkranken Diabetikern Ketonkörper in Form von β -Hydroxybuttersäure bis zu 200 g in der Urintagesmenge. Die diabetische Leber scheint ihre Fähigkeit Zucker zu verwerten weitgehend eingebüßt zu haben. Eine gesteigerte Bildung von Ketonkörpern im Hunger beruht darauf, daß die Kohlenhydratreserven erschöpft sind und insbesondere Triglyceride der Fettdepots nach Spaltung in Fettsäuren und Glycerin als Energiequelle herangezogen werden.

Das Leberparenchym bei Insulinmangel befindet sich etwa in gleichem Zustand wie im Hunger, da es die Glucose nicht verwerten kann. Wie nach längerem Hunger ist die Lipolyse gesteigert, da der antilipolytische Effekt des Insulins wegfällt. Es resultiert ein vermehrtes Einströmen von Fettsäuren aus den Fettdepots. Als Abbauprodukt der Fettsäuren entsteht Essigsäure, die in Verbindung mit CoA als aktive Form normalerweise in den Citronensäurecyclus eintritt und oxydiert wird. Dazu wird Oxalacetat des Kohlenhydratstoffwechsels benötigt. Fehlt diese (im Hunger und bei Diabetes), dann verbleibt der aktivierten Essigsäure nur der Weg der Ketogenese. S. Abb. S.20 .

Utilisation der Ketonkörper im Organismus

Auch bei ausgeglichener Stoffwechsellage werden laufend - wenn auch in geringer Menge - Ketonkörper gebildet. Dabei halten sich die Synthese in der Leber und Nierenrinde und Verbrauch der Ketonkörper in der Peripherie die Waage, sodaß nur geringste Mengen im Urin ausgeschieden werden. Insbesondere in der Muskulatur können die Ketonkörper als bevorzugte Energieträger oxydiert werden (23, 24, 25). Dabei wird Acetacetat mit Succinyl-CoA an der Succinyl-CoA-Acetacetat-Thiotransferase zu Acetacetyl-CoA aktiviert. Daraus entsteht im weiteren Abbau Acetyl-CoA, das in Citronensäurecyclus oxydiert werden kann. S.Gl.



Auch das Zentralnervensystem kann unter besonderen Bedingungen, d.h. nach länger dauerndem Hunger in einem beträchtlichen Maß die Fähigkeit zu Utilisation von Ketonkörpern erlangen (26).

BREUSCH, WIELAND und ROSENTHAL haben erstmals gezeigt, daß aus β -Ketosäuren (besonders aus Acetessigsäure) und Oxalacetat bei Gegenwart eines, wie wir heute wissen, komplexeren Fermentsystems, welches sich vor allem in Muskel und Niere findet, Citrat gebildet wird. Dies deutet darauf hin, daß offenbar als C_2 -Spaltstück aus der β -Ketosäure

aktivierte Essigsäure gebildet wird, die in den Citronensäurecyclus eintritt (22).

Aceton, das durch Decarboxylierung der Acetessigsäure entsteht, kann im Körper weiter abgebaut werden, obwohl der bei weitem größte Teil durch Urin und Atemluft ausgeschieden wird. Ein Weg führt zur Essigsäure. Es hat sich gezeigt, daß Aceton als Donator von Acetylgruppen dienen kann (27), also in ein C_2^- und C_1 -Fragment gespalten wird. Das letztere tritt als aktives Formiat auf und läßt sich dementsprechend in β -C-Atom des Serins und in den labilen Methylgruppen des Cholins und Methionins nachweisen (28).

Entstehungsmechanismus der Ketose

Ketonkörper: β -Hydroxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton entstehen bei der Zuckerkrankheit, im Hunger oder bei Ernährung mit einseitiger Kost, die sehr wenig Kohlenhydrate und viel Fett enthält. Große Mengen von Aceton werden auch bei sog. "acetonämischen Erbrechen" gebildet, einem Krankheitsbild im Kindesalter.

Der Hauptbauplatz der Ketonkörper ist die Leber. Etwa 10 Prozent der Gesamtketonkörperbildung finden in der Nierenrinde statt. Das Verhältnis der Ketogeneseleistung entspricht somit dem Verhältnis der beiden Organgewichte (29). Unter normalen Ernährungsbedingungen werden nur kleine Mengen an Ketonkörpern gebildet. Diese können in den Geweben der Peripherie (insbesondere in der Muskulatur) oxydiert werden (s.S. 16). Werden sie aber in größeren Mengen gebildet, dann übersteigt die Produktion den Verbrauch, sie häufen sich in den Geweben

und im Blut und werden im Urin als pathologische Bestandteile ausgeschieden.

Biochemie der Ketonkörperbildung:

Acetessigsäure entsteht durch Kondensation der C_2 -Fragmente, die bei der β -Oxydation der Fettsäuren gebildet werden. Daß die Warmblüterleber aus dem zugeführten Acetat Acetessigsäure aufzubauen vermag, war aus den Experimenten FRIEDMANN'S (30) sowie EMBDEN und LOEBS (31) zu folgern. Für diese Vorgänge gaben erst viel später durch LYNEN et al. (10) sowie STERN et al. (32) die Entdeckung des Acetacetyl-CoA und der Nachweis seiner Bildung beim Abbau der Fettsäuren im Fettsäurecyclus (LYNEN und OCHOA (33)), GREEN et al. (34) die Erklärung.

Acetyl-CoA entsteht in der Leber beim Abbau von Fettsäuren, Glucose und Aminosäuren. 3 Hauptwege stehen in der Leber zur Umsetzung des Acetyl-CoA zur Verfügung (35).

1. Kondensation mit Oxalessigsäure zur Bildung von Citrat führt zur Endoxydation und Abbau über Citronensäurecyclus.
2. Kondensation von 2 Molekülen Acetyl-CoA zur Bildung Acetacetyl-CoA, der Vorstufe Acetacetas und
3. Synthese der Fettsäuren über Malonyl-CoA (s.Abb.)

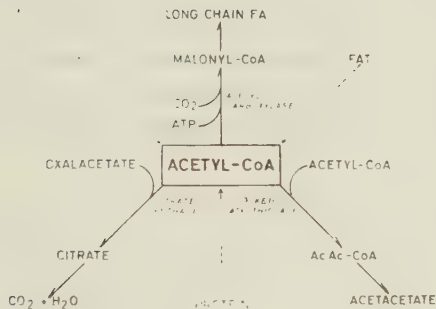


Abb. 2 Abbauege des Acetyl-CoA nach
WIELAND (35)

Erhöht sich das Angebot von Fettsäuren an die Leber - bei Steigerung der Lipolyse im Fettgewebe, eine Stoffwechselsituation, die der diabetischen Ketoacidose vorausgeht - so kommt es unvermeidbar zu einer erhöhten Fettsäureoxydation mit vermehrter Bildung von Acetyl-CoA in der Leber (36 - 39). Die unausbleibliche Folge ist eine Steigerung der Acetessigsäurebildung.

In der Leber entsteht die freie Acetessigsäure nach LYNEN (33) durch einen cyclischen Prozess im sog. HMG-CoA-Cyclus. Durch Umkehrung der thioklastischen Spaltung können 2 Moleküle Acetyl-CoA unter Elimination von 1 Molekül CoA zu Acetyl-CoA zusammen-treten.

Die Bildung von Aceton aus Acetessigsäure ist eine langsame Reaktion bei physiologischem pH-Wert. Nur ein kleiner Teil des gesamten Acetacetats geht in Aceton über. Die größere Menge der Ketonkörper ist in Form von β -Hydroxybuttersäure im Blut und Harn der ketonämischen Patienten nachweisbar (41).

Eine Erklärung für das Unvermögen der Leberzelle, ein Überangebot von Acetyl-CoA über Citronensäurecyclus zu Ende zu oxydieren, kann durch folgende Überlegung gegeben werden:

Eine Überproduktion von Acetyl-CoA ist die direkte Folge einer gesteigerten Fettsäureoxydation, die wiederum durch die vermehrt entstehende Reduktionsäquivalente zu einer Verschiebung des Redoxpotential führt. Die Zunahme von DPNH verschiebt das Gleichgewicht von Oxalat: Malat zu Gunsten von Malat (42, 43, 44, 45). Der Oxalatspiegel sinkt ab und verwehrt damit das Acetyl-CoA die Kondensation zu Citrat und damit seine Einschleusung in die Endoxydation. Die Summe von Malat und Oxalacetat in der Leber bei der Ketose kann sogar beträchtlich erhöht sein. Durch die Verschiebung von Redoxgleichgewicht besteht jedoch ein absoluter Oxalacetatmangel. Das Citratkondensierende Enzym wird in vitro durch langkettige Acyl-CoA-Thioester gehemmt und seine Affinität zum Oxalacetat herabgesetzt (46, 47, 37, 48). Diese attraktive Hypothese einer zusätzlichen Hemmung der Citratsynthese durch Metabolite des Fettsäureabbaues als Erklärung für eine gesteigerte Ketonkörperproduktion wurde durch Untersuchungen von TAKEDA und POGELL (49) allerdings in Frage gestellt. Sie fanden ähnliche

Hemmeffekte dieser Thioester auf eine Reihe von Enzymen, die nicht in den Ketogeneseweg eingeschaltet sind. So verbleibt heute als die wahrscheinlichere Erklärung für die Entstehung der Ketose der relative Mangel an Oxalacetat bei einer Überproduktion von Acetyl-CoA.

Einfluß von Hormonen auf den Fettstoffwechsel und die Ketonkörperbildung

Der Umsatz der Fette wird im Organismus von verschiedenen endokrinen Drüsen beeinflusst. Ein spezifisches "Fettstoffwechselhormon" ist jedoch nicht bekannt.

Das Pankreashormon Insulin greift indirekt über den Zuckerstoffwechsel in den Metabolismus der Fette ein. Es stimuliert die Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett und es bremst die z.B. durch Katecholamine ausgelöste Lipolyse (50). Es ist bekannt, daß beim diabetischen Tier die Neubildung von Fettsäuren aus Kohlenhydraten stark vermindert ist. Bekanntlich verursacht das Fehlen von Insulin oder mangelhafte Sekretion dieses Hormons das Krankheitsbild Diabetes mellitus mit Hyperglykämie und Hyperketonämie sowie anderen Komplikationen der Zuckerkrankheit. Folgende Wirkungen des Insulins auf den Fettstoffwechsel sind bisher bekannt:

- a) Fettsäuresynthese: Bildung von Acetyl-CoA aus Glukose, Senkung von Acyl-CoA durch Antilipolyse und Enthemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase (51, 52, 53).

- b) Lipidsynthese: wie a), dazu Bereitstellung von α -Glycerophosphat aus Glukose (54, 55, 56).
- c) Lipolyse: antagonistisch zu lipolytischen Hormonen (57, 58, 50).
- d) Ketogenese: Hemmung der Bereitstellung von Fettsäuren durch Antilipolyse (58).

Glukagon, das zweite Hormon des Pankreas, das in den α -Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet wird, bewirkt in der Leber eine Steigerung der Ketonkörperbildung (59, 60). Am Fettgewebe führt Glukagon in vitro zur gesteigerten Lipolyse (61).

Adrenalin und Noradrenalin, als Katecholamine bezeichnet, sind Hormone des Nebennierenmarkes. Unter Adrenalinwirkung reagiert das Fettgewebe mit gesteigerter Lipolyse (62) bei gleichzeitig erhöhter Glukoseaufnahme. Im experimentell durch Pankreatektomie erzeugten Diabetes bessert sich nach Adrenalaktomie die diabetische Stoffwechselsituation (63).

Für die lipolytische Wirkung der Katecholamine scheinen Glukocorticoide und die Schilddrüsenhormone eine Vermittlerrolle zu spielen ("permissiver Effekt").

Glukocorticoide sind die wichtigsten unter den Nebennierenrindenhormonen, die in den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel eingreifen. Das Cortisol als Hauptvertreter der Glukocorticoide wirkt im Fettgewebe im Sinne einer Begünstigung der Lipolyse (64, 65).

BALFOHR und SPRAGUE (66) konnten bei zwei Diabetikern, die gleichzeitig an Morbus Addison litten, mit geringen Dosen von Cortisol (2 - 4 mg) eine schwere Ketose erzeugen.

Nach Cortisol kommt es zu einem erhöhten Blutfettspiegel bei Diabetes, nicht aber bei intaktem Pankreas (67).

McARTHUR et al. (68) fanden eine Erhöhung der Corticoidhormone im Urin während des diabetischen Comas.

INGLE et al. (69) konnten bei gesunden Ratten eine Ketose durch Cortisol erzeugen, allerdings nur dann, wenn große Mengen des Hormons gleichzeitig bei reichlicher Fettdiät gegeben wurden.

Die Synthese und Abgabe der Glukocorticoide werden durch das ACTH reguliert, dessen Produktion aus der Hypophyse vom Cortisolspiegel im Blut abhängt (Feedback-Mechanismus).

Der Hypophyse kommt im Fettstoffwechsel eine besondere Bedeutung zu. Die Unterfunktion der Hypophyse führt zur übermäßigen Fettansammlung in den Depots, zur Fettsucht. Die Hypophyse beeinflusst auch indirekt den Fettstoffwechsel, da sie durch ihre Hormone die Nebennierenrinde und die Schilddrüse anregt.

Adrenocorticotropes Hormon ACTH.

Das im Hypophysenvorderlappen gebildete adrenocorticotrope Hormon reguliert die Synthese und Sekretion der Nebennierenrindenhormone. Besonders fördernd wirkt das ACTH auf die Sekretion der Glucocorticoide, die ihrerseits eine Begünstigung der Lipolyse am Fettgewebe bewirken (s. oben).

1931 zeigten HOUSSAY und BIASOTTI (70) in ihren klassischen Versuchen, daß der Diabetes des pankreaslosen Versuchstieres durch eine zusätzliche Hypophysektomie entscheidend gebessert wird.

LONG und LUKENS (71) führten Experimente mit diabetischen Katzen durch, bei denen die Hypophyse und die Nebennieren entfernt wurden. Es kam ebenfalls zu einer Besserung des Diabetes, vor allem der Ketose. Die Autoren nahmen an, daß die Besserung des Diabetes nach Hypophysektomie in der Hauptsache durch Hemmung der Nebennierenrindenhormone bedingt sei.

KINSELL et al. (72) berichten über einen relativ schnellen Anstieg der Ketonkörper bis 120 mg % bei Diabetikern nach ACTH-Gabe, wobei mehrere hundert Einheiten Insulin zur Kontrolle des Zustandes gebraucht wurden.

Versuche von SCOW et al. (67) bei pankreatektomierten Ratten mit Entfernung der Hypophyse und der Nebennieren sowie Scheinentfernung der Nebennieren (wobei ein operativer Stress gesetzt wurde) haben die Wichtigkeit des ACTH und des Cortisols im Zusammenhang mit der Ketonkörperbildung hervorgehoben. Der Cortisol-effekt würde bei Diabetes in der gesteigerten Mobilisation der Fettreserven und der verstärkten Ketonkörperbildung in der Leber bestehen. CHERNICK und SCOW (73) bestätigten im Experiment, daß der Grad der Fettmobilisation und der Ketose nach Pankreatektomie von den Fettreserven des Körpers abhängig sind.

Das ACTH besitzt einen direkten Effekt am Fettgewebe, wo es die Lipolyse stimuliert (74). Nach anderen Autoren ist das ACTH nur über Stimulation der Nebennierenrinde und Cortisolausschüttung wirksam (67).

Ebenso wie bei Cortisol ist die Wirkung des ACTH nur in der diabetischen Stoffwechselsituation zu beobachten. Im Experiment wurde der ketogene Effekt des Cortisols und des ACTH bei normalen und hypophysectomierten Ratten mit gesundem Pankreas nicht manifest (67).

Wachstumshormon, STH.

Der wesentliche, durch die Hypophysectomie ausgeschaltete diabetogene Faktor dürfte das Wachstumshormon sein. Auch der ketogene Effekt des Hypophysenvorderlappenextraktes, wofür man lange ein ketogenes Hormon verantwortlich machte, kommt dem Wachstumshormon (somatotropen Hormon) selbst zu. Es beruht auf der Stimulierung der Fettgewebslipolyse durch das Hormon, die auch am Anstieg der unveresterten Fettsäuren im Plasma sichtbar wird (75).

Der ketogene Effekt des Wachstumshormons bei nicht-diabetischen Tieren wurde u.a. von BENNETT et al. (76) sowie von ENGEL et al. (77) gefunden.

KETTERER, RANDLE und JOUNG (78) fanden, daß das Wachstumshormon einen ausgesprochenen diabetogenen Effekt bei Hunden und Katzen, nicht aber bei Ratten entwickelt.

Bei den Experimenten von SCOW et al. (67) waren bei diabetischen Ratten große Mengen von somatotropem Hormon notwendig, um die Ketonkörper leicht zu erhöhen. Dieser Effekt wird im Vergleich zu der Wirkung des ACTH und des Cortisols als unwesentlich bezeichnet.

Beim Menschen führen STH-Gaben nach Hypophysektomie bei Nichtdiabetikern zu einer diabetesähnlichen Situation (79, 80). Der lipolytische Effekt des Wachstumshormons wird durch Glukocorticoide begünstigt (81).

Schilddrüsenhormone.

Es ist bekannt, daß bei Diabetikern mit Hyperthyreose Acidose und tiefes Coma schnell eintreten können. Der genaue Wirkungsmechanismus der Schilddrüsenhormone im Fettstoffwechsel ist noch nicht geklärt. Es scheint, daß die Empfindlichkeit des Fettgewebes gegenüber lipolytischen Hormonen von der Aktivität der Schilddrüse abhängt (82, 83).

Prostaglandine.

Die Prostaglandine, die im Samenblasensekret enthalten sind, verdienen hier eine Erwähnung, obwohl sie im eigentlichen Sinne nicht zu den Hormonen gehören. Chemisch handelt es sich um Derivate ungesättigter Fettsäuren, die durch enzymatische Cyclisierung und Oxydation gebildet werden (75). Von besonderem Interesse erscheint die antilipolytische Wirkung der Prostaglandine. So vermögen sie, insbesondere das Prostaglandin E_1 , in sehr geringen Konzentrationen die durch Katecholamine stimulierte

Lipolyse am Fettgewebe zu unterdrücken und damit den Blutspiegel an Fettsäuren und Glycerin zu senken (75).

Antiketogene Substanzen

Da die Entstehung eines ketoacidotischen Comas eine der folgenschwersten Komplikationen des Diabetes darstellt, sind Kliniker und Wissenschaftler schon seit ihrer Erkennung bemüht, die Entstehung der Ketose durch geeignete Mittel zu unterbinden.

Die erwähnten Versuche von HIRSCHFELD (5) zeigten, daß im Hungerzustand kleine Mengen von Kohlenhydraten die Acetonurie beseitigen. Ähnlich wirken große Mengen von Eiweiß.

HIRSCHFELD untersuchte auch andere Substanzen, um ihre Wirkung auf die Acetonausscheidung zu prüfen. Er fand schon damals, daß das Glycerin einen stark vermindernden Einfluß auf die Acetonausscheidung bewirkt.

Bei seinen Versuchen nach 8-tägiger kohlenhydratfreier Diät stieg die Acetonausscheidung auf über 500 mg in der Urintagesmenge. Er verabreichte dann 50 g täglich ab dem 9. Tag. Die Acetonmenge im Urin sank bis auf 23 mg in der Urintagesmenge am 12. Tag.

SATTA (84) fand einen vermindernden Einfluß der Milchsäure auf die Acetonbildung.

SCHWARZ (85) konnte einen ähnlichen Effekt für Glyconsäure feststellen.

BEER und BLUM (86) stellten eine antiketogene Wirkung folgender Substanzen fest: Glykolsäure, Glykokoll, Propionsäure, Milchsäure, Alanin, Glutaminsäure, Bernsteinsäure, Brenztraubensäure.

Nach Verabreichung nach 6,7 g Glutaminsäure beim phlorrhizin-diabetischen Hund sank die Tagesausscheidung von Aceton 592,9 mg auf 11,8.

BORCHARD und LANGE (87) fanden eine schwache Hemmwirkung von Alanin, Asparagin und Glykokoll auf Acetonausscheidung.

SCHULTZ (88) berichtete über eine erfolgreiche Behandlung der Ketose bei den Tieren mit Propionat in 18 Fällen.

FINCHER (89) sowie SHAW et al. (90) bestätigten die Wirkung von Propionat und bezeichneten diese Behandlung in den meisten Fällen als erfolgreich, obschon der Effekt nur langsam einsetzt.

SEEKLES (91) berichtet über den therapeutischen Effekt von Ammoniumlaktat in vielen Fällen von Ketose.

Über die Wirkung von antiketogenen Substanzen wie Glycerin, Milchsäure, Weinsäure usw. nimmt SATTÄ (84) an, daß diese Stoffe im Körper eine Ersparnis an Kohlenhydrat veranlassen, so daß dieses

antiketoplastisch wirken kann. Er glaubt, daß entweder diese Substanzen im Intermediärstoffwechsel an die Stelle der Kohlenhydrate treten oder chemisch zu Zucker werden.

Gleiche Ansicht vertritt auch LANG (92), der die antiketogene Wirkung von Glycerin dadurch erklärt, daß dieses in Zucker verwandelt wird. Aus seinen Versuchen schloß LANG, daß Verabreichung von Kohlenhydraten bzw. Glycerin stark antiketogen wirkt, ferner die Menge der Ketonkörper in den ersten Fasttagen von den Kohlenhydratreserven des Organismus abhängt. Außerdem fand er, daß die Ketonkörper in großen Mengen nur dann auftreten, wenn das Verbrennungsverhältnis von Fett : Kohlenhydrat größer als 2 : 1 ist.

Unter den Kohlenhydraten spielt die Fruktose im Bezug auf Acetonbildungshemmung eine besondere Rolle im Diabetes mellitus: Die Fructose kann in der Leber von Diabetikern, vom pankreaslosen Hund sowie von alloxandiabetischen Ratten ungeschmälert verwertet werden (93).

Die Erklärung liegt darin, daß die dafür verantwortlichen Leberenzyme durch die diabetischen Störungen nicht betroffen werden (22). Glukose ist nur in hoher Konzentration antiketogen wirksam (94).

EDSON (94) stellte in dem selben Versuch mit Leberschnitten der Ratte weiterhin hohe antiketogene Wirkung für Glycerin, Sorbitol und Glyceraldehyd fest.

Im Experiment reduziert die Verabreichung von Oxalessigsäure an ketotischem Organismus erheblich die Ketonurie (95). Oxalessigsäure ist für den Eintritt der Essigsäure (aus dem Fettsäure-Stoffwechsel) in den Citronensäurecyclus notwendig (s. oben).

In der folgenden Tabelle sind alle am lebenden Organismus geprüften Substanzen zusammengestellt, die von den Autoren als antiketogen angesprochen werden. Die von BAER und BLUM (86) als stark antiketogen angesprochene Glutarsäure und ihre Homologen fehlen hier, sie bewirken nur eine Behinderung der Ausscheidung durch selective Nierenschädigung (96).

Tabelle 1: Antiketogene Substanzen

1. Alanin (87, 97)
2. Alkohol (98, 99)
3. Asparagin (87)
4. Asparaginsäure (97)
5. Brenztraubensäure (100)
6. Fructose (93)
7. Gluconsäure (85, 86)
8. Glucose in hoher Konzentration (94)
9. Glutaminsäure (97)
10. Glyceraldehyd (94)
11. Glycerin (5, 94)
12. Glykokoll (87, 97)
13. Insulin
14. Malonsäure (86)
15. Milchsäure (84)
16. Oxalessigsäure (95)
17. Propionsäure (13, 14)
18. Sorbitol (94)
19. Valeriansäure (96)
20. Weinsäure (96)

Das in der Tabelle aufgeführte Insulin ist als Mittel der Wahl beim Diabetes mellitus bekannt und wohl als die stärkste antiketogene Substanz anzusehen. Paradoxerweise kann Insulin in gewissen Fällen sogar Ketonurie auslösen, nämlich dann, wenn nicht gleichzeitig Glucose zugeführt wird. Eine Erklärung nach LEUTHARDT (22) liegt darin, daß das Insulin eine Verschiebung von Glukose aus der Leber nach den peripheren Geweben bewirkt und die Leber dadurch an Glycogen verarmt. Dies kann offenbar bei geringem Glycogenbestand soweit gehen, daß verstärkte Ketogenese einsetzt. Eher wahrscheinlich erscheint eine durch den Blutzuckerabfall nach Insulin ausgelöste Gegenregulation mit Katecholamin- und STH-Freisetzung, welche die Lipolyse im Fettgewebe stimuliert.

Wirkung des Glycerins

Neben Fruktose und Propionat wurde das Glycerin als starke antiketogene Substanz von mehreren Autoren herausgestellt.

HIRSCHFELD (5) verwendete, wie schon erwähnt, als erster 1895 das Glycerin im klinischen Versuch bei einer Acetonurie, die durch kohlenhydratfreie Diät verursacht war. Er beobachtete einen erheblichen Rückgang des Acetons von über 500 mg in der Urin-tagesmenge auf 23 mg nach Verabreichung von 50 g Glycerin oral innerhalb 3 Tagen.

THOMAS (101) berichtete 1924, daß die Substitution von isokalorischen Mengen von Glycerin anstatt anderer Kohlenhydrate in der Diät bei zwei diabetischen Patienten die Glukosurie und Acetonurie verringert.

EDSON (94) untersuchte die Wirkung von Glycerin unter anderen Substanzen (s.oben) in vitro an Leberschnitten von Ratten. Dabei zeigt sich eine Hemmung der Ketonkörperbildung von mehr als 70 %. Glycerin wirkt im Hungerzustand ebenso antiketogen wie auch bei gut gefütterten Tieren bei Zusatz von Fettsäuren zum Perfusionsmedium. Nach EDSON bewirken Glycerin, Fruktose, Glyceraldehyd, Sorbitol sowie Glucose in hoher Konzentration eine Ersparnis der Fettsäuren, da sie bei der Oxydation mit diesen in Konkurrenz treten.

Glycerin und Sorbitol werden von EDSON (94) als stark antiketogen bezeichnet.

JOHNSON (102) verabreichte das Glycerin in klinischen Versuchen bei den post partum an Ketose erkrankten Kühen. Er verwendete hohe Dosen von Glycerin oral bis zu 3 500 g bei rund 500 kg schweren Tieren. Der Acetonspiegel sank erheblich schon am 1. Tag der Behandlung beispielsweise von 35 mg % auf 2,4 oder von 24 mg % auf 4,2 und sogar auf 1,4 mg % am 2. Behandlungstag.

Während der Behandlung mit Glycerin beobachtete JOHNSON einen leichten Anstieg des Blutzuckers, z.B.:

von 40 mg %	vor Glycerin	auf 68 mg %	nach Glycerin
" 73 "	" % "	" "	" 88 mg % "
" 49 "	" % "	" "	" 65 " % "

JOHNSON bezeichnet das Glycerin als Glukogen und beruft sich auf das Embden-Meyerhof-Schema, wobei Glycerin in Oxydation und Phosphorilierung zu Dihydroxyaceton oder 3-phosphoglyceraldehyd übergeht.

Im obigen Versuch vergleicht JOHNSON die antiketogene Wirkung des Glycerins mit der des Propylenglycols, wobei wegen der Störungen im Verdauungstrakt und des diuretischen Effektes sowie des hohen Preises des Propylenglycols (Tiermedizin) dem Glycerin den Vorzug gegeben wird (102).

Von einer leichten Steigerung des Blutzuckers im Mittel um 13 mg % nach Verabreichung von 5 g Glycerin oral als Einzeldosis berichtete PELKONEN (103) 1966. Diese Wirkung war nur bei insulinbedürftigen Diabetikern, nicht aber bei gesunden Kontrollpersonen festzustellen. Der freie Fettsäurespiegel im Plasma wurde durch orale Glyceringabe nicht verändert (103).

FREUND (104) konnte nach isokalorischer Substitution von Glukose durch Glycerin (100 - 200 g Glycerin pro die) in der Tagesdiät der diabetischen Patienten eine merkliche Erniedrigung der Ketonkörper im Blut und in der Alveolarluft feststellen. Bei diesen Versuchen war die tägliche Insulinmenge reduziert, um dadurch eine Ketose zu erzeugen.

Die antiketogene Wirkung von Glycerin ist nach den obigen Untersuchungen (104) dadurch erklärt, daß

das Glycerin als ein Kohlenhydrat angesehen wird, oder sich in dieses verwandelt, mit der besonderen Eigenschaft, daß zu seiner Utilisation kein Insulin benötigt wird. Diese Auffassung stimmt mit früheren Beobachtungen von LUETHIE (105) überein, wonach das Glycerin als Kohlenhydrat zu 2/3 in insulinfreiem Organismus abgebaut wird und zu 1/3 zur Glukose verwandelt und als solche ausgeschieden wird. Auch die Untersuchungen von ASHMORE (106) unterstützen diese These: in den Leberschnitten der diabetischen Tiere geschieht der Glycerinabbau zu CO_2 genauso schnell wie in den Leberschnitten der gesunden Tiere.

Über den Wirkungsmechanismus des Glycerins nach den neueren wissenschaftlichen Untersuchungen stehen sich zwei Auffassungen gegenüber:

Nach Versuchen von FRITZ (107) beruht die antiketogene Wirkung von Glycerin auf der Bildung von α -Glycerophosphat, das bei der Lipidsynthese als Akzeptor der langkettigen, an Coenzym-A gebundenen Fettsäuren auftritt und sie damit der Fettsäureoxydation entzieht. Demgegenüber steht die Auffassung, daß die antiketogene Wirkung von Glycerin auf die mit seiner Dissimilation verknüpfte ATP-Bildung zurückgeht und somit sich mit der Wirkung anderer antiketogenen Substanzen wie Fruktose, Glucose, Propionsäure etc. nicht unterscheidet (108).

Die Rolle des α -Glycerophosphats als Vermittler der antiketogenen Glycerinwirkung konnte experimentell an der isolierten durchströmten Rattenleber von WIELAND und MATSCHINSKI (109) gesichert werden. Bei

diesen Versuchen wurde ein hoher Gehalt an α -Glycerophosphat in der Leber nach Zusatz von Glycerin zum Perfusionsmedium festgestellt, während nach Fructose ein hoher Anstieg des Blutpyruvats gefunden wurde. In der Leber kam es zu nur geringem Anstieg von α -Glycerophosphat nach Fructose, andererseits wurde nach Zusatz von Glycerin kein erhöhter Pyruvatspiegel im Blut gefunden. Es scheint, daß durch obige Experimente die wesentlichen Unterschiede zwischen Glycerin und Fructose im Bezug auf antiketogenen Charakter der beiden Stoffe klargestellt sind.

Das Glycerin würde also nach Bildung von α -Glycerophosphat in der Leber die Ketose dadurch bremsen, daß es die langkettigen Fettsäuren auf ihrem Abbauweg zu den Ketonkörpern auffängt und zu Triglyceriden verwandelt.

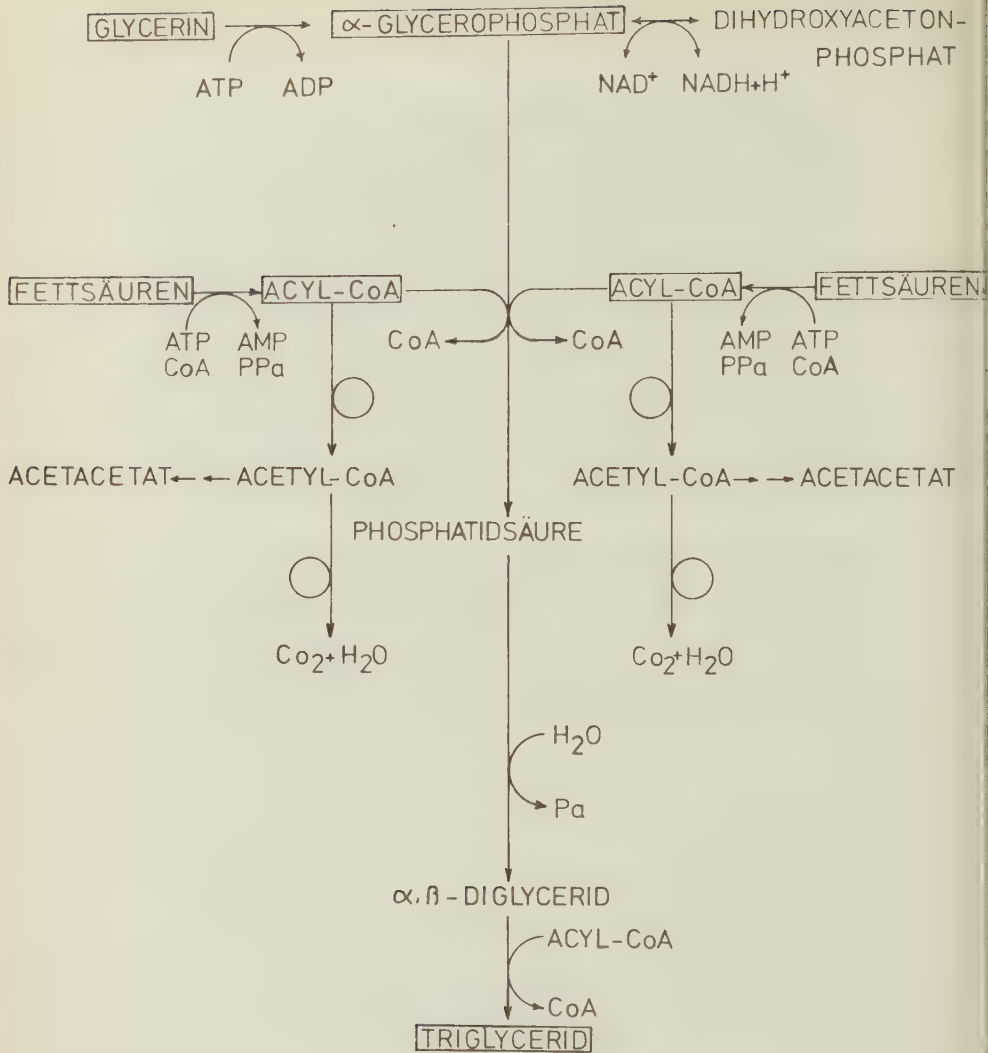


Abb. 4 Schema der antiketogenen Wirkung von Glycerin

Eigene Untersuchungen

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung des Glycerins im klinischen Versuch zu testen und dessen Brauchbarkeit bei der Therapie der Acetonurie im Diabetes mellitus und bei acetonämischem Erbrechen zu prüfen.

Der Glycerineffekt auf die Ketose im Diabetes beim Menschen wurde in der Klinik an einigen Fällen untersucht (102, 110, 104).

Dank der breiten Anwendung des Insulins und allgemeiner Aufklärung der Diabetiker sowie regelmäßige Kontrolle der Patienten in der Klinik und der Ambulanz ist die Acetonurie immer seltener geworden. Die akuten Zustände mit diabetischem Coma, die als Notfälle in die Kliniken eingeliefert werden, wären geeignete Untersuchungsobjekte. Der bedrohliche Zustand des Patienten wird jedoch den Arzt zur sofortigen Insulininjektion zwingen. Außerdem lassen andere erschwerte Umstände (keine Zentralisation, nachts, langer Anfahrtsweg etc.) dem wissenschaftlichen Untersucher viele Fälle entgehen. So konnten wir nur eine begrenzte Zahl solcher Fälle untersuchen, die neben diabetischer Acetonurie einige Fälle von acetonämischem Erbrechen umfasst.

Methodik

Es wurde den Patienten mit diabetischer Acetonurie bzw. acetonämischem Erbrechen Blut entnommen und

daraus Serum gewonnen. Das Glycerin wurde intravenös als sterile 5 - 10 % Infusionslösung über 1 - 2 Stunden im Anschluß an die Blutentnahme verabreicht. Bei oraler Gabe wurde Glycerin mit Zitronensaft und etwas Wasser vermischt; von den Kindern als geschmacklich nicht unangenehm empfunden. Zur Herstellung von Glycerininfusion wurde als Grundlösung nur aqua dest. genommen, um eine etwaige Fälschung der Ergebnisse durch eine Elektrolytlösung zu vermeiden.

In verschiedenen Zeitabständen von 30 bis 120 Minuten nach Glyceringabe wurden weitere Blutproben entnommen. Das Serum wurde mit Trichloressigsäure enteiweißt und daraus 0,5 ml als Ansatz gewählt. In den Proben wurde jeweils vor und nach Glyceringabe die Acetessigsäure nach WALKER bestimmt.

Bestimmung der Acetessigsäure nach WALKER (111):

Reagentien:

1. P-Nitroanilin (0,05 % in 0,05 n HCl)

Paranitroanilin wird in kochendem H_2O gelöst, das die endgültige HCl-Molarität enthält. Nach dem Kochen wird die Lösung entsprechend auf einen Prozentsatz von 0,05 % P-Nitroanilin mit H_2O verdünnt.

2. Diazoreagenz

Erst kurz vor Verwendung ansetzen!

3 ml einer 0,5 %igen $NaNO_2$ -Lösung (täglich neu herstellen) zu 20 ml der P-Nitroanilinlösung (Lösung entfärbt sich im Eisbad) und 7 ml 0,2 m Na-Acetat-Lösung zusetzen.

3. Acetessigsäure

Herstellung aus frisch dest. Äthylacetoacetat (freiwerdendes Äthanol muß nicht ausgetrieben werden, da es die Farbreaktion nicht stört).
Neutralisation des Hydrolysats.

Arbeitsweise

Zu 0,5 ml einer Acetoacetat-Lösung werden 0,5 ml 1,4 M Na-Acetat-Puffer pH 5,2 und 3 ml frisch bereitetes Diazoareagenz - pH der Lösung liegt bei 4,9 - 5,0 - 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Stoppen der Reaktion durch Zusatz von 1,0 ml 5 n HCl, Schütteln mit 4 ml Essigsäure-äthylester.

Blindwert

0,5 ml Acetacetatlösung vor Zusatz von Puffer
5 Minuten kochen.

Ablesen bei 436 m μ in 1 cm Küvetten.

Berechnung: Extinktion $\times$ 15,8 = Gamma/Ansatz.

Resultate

In dem folgenden Sammeldiagramm ist die Herabsetzung des Acetacetats nach Glyceringabe dargestellt:

Kurve 1 zeigt Fall 1: Das Verhalten des Acetacetats nach Verabreichung von Glycerin bei 3 1/2 jährigem

und 17 kg schwerem Knaben, der wegen acetonämischen Erbrechen in die Klinik eingeliefert wurde. Acetacetatspiegel wurde bestimmt (6,3 mg %) und sofort im Anschluß daran eine 5 %ige Glycerininfusion dem Kind angelegt. Der Acetacetatspiegel betrug nach 90 Minuten 4,5 mg %.

Kurve 2, Fall 2: Acetonämisches Erbrechen bei 5-jährigem Knaben von 24 kg Gewicht. Die Acetacetatmenge sinkt von 8 mg % auf 5,9 mg % nach 90 Minuten. Bei diesem Versuch der Acetacetatspiegel nach 30 Minuten unverändert und die Reduktion ist nach 1 Stunde an der Abflachung der Kurve sichtbar.

In den beiden obigen Fällen ist der Effekt des Glycerins auf den Acetacetatspiegel nicht deutlich überzeugend. Während bei Kurve 3, Fall 3 eine signifikante Wirkung zu bezeichnen ist. Die Acetacetatmenge wird nach 60 Minuten um 78 % reduziert. Dieser Fall ist eine diabetische Acetonurie bei einem 4 Jahre und 6 Monate altem Knaben von 17 kg Gewicht. Die Applikation des Glycerins erfolgte (20 g) oral.

Kurve 4, Fall 4: Ebenfalls diabetische Acetonurie eines 4 1/2 jährigen Knabens von 20 kg Gewicht. Die Initialmenge des Ketonkörpers ist relativ niedrig und wird etwa um 43 % nach 25 g Glycerin oral gesenkt.

Kurve 5, Fall 5: Diabetische Acetonurie eines 6-jährigen Knabens, Gewicht 23 kg. Hier auch relativ niedrige Anfangsspiegel des Acetacetats, der nach 120 Minuten um ca. 34 % gesenkt wird. Glycerinapplikationsform: oral 25 g.

Kurve 6, Fall 6: Acetonurie bei einem 52-jährigen Diabetiker. Vor der Behandlung betrug die Acetacetatmenge 1,8 mg %. Es wurde 500 ml einer 10 %igen Glycerinlösung infundiert, die eine Senkung des Ketonkörpers um 66 % bewirkte. Infusionsdauer 70 Minuten.

Kurve 7, Fall 7: Acetonämische Erbrechen, Alter 3 Jahre, Gewicht 14 kg. Die hohe Acetacetatmenge von 6 mg % konnte bei dem Mädchen auf 4 mg % = 31,6 % reduziert werden.

Glycerinmenge: 15 g oral.

Kurve 8, Fall 8: Fast völliges Verschwinden der Ketonkörper nach Verabreichung von 15 g Glycerin als 5 %ige Infusionslösung bei 2 Jahre, 6 Monate altem Mädchen von 14 kg Gewicht. Diagnose: diabetische Acetonurie.

Kurve 9, Fall 9: Acetonämisches Erbrechen bei 4 Jahre und 2 Monate altem Knaben von 18 kg Körpergewicht. Der Spiegel wird nach einer Infusion (20 g Glycerin 5 %ig) um 48 % gesenkt. Infusionsdauer 2 Stunden, das Minimum war bereits nach 90 Minuten mit 3/4 der Infusionsmenge erreicht.

Kurve 10, Fall 10 zeigt den Verlauf der Behandlung bei einem 1 1/2 jährigem Mädchen mit 8,4 kg Gewicht. Schweres acetonämisches Erbrechen (klinisches Bild), das sich als besonders therapieresistent herausstellte. Die Glycerinbehandlung sofort nach der Einlieferung bewirkte zwar eine Erniedrigung des Acetacetatspiegels um ca. 30 %, die klinischen Erscheinungen blieben aber weitgehend unverändert.

Die Dosis betrug 200 ml einer 5 %igen Infusionslösung = 10 g Glycerin. Am 3. Tag bei noch bestehenden klinischen Erscheinungen wurde das Kind zum zweiten Mal mit Glycerin behandelt, das den normalen Acetacetatspiegel von 0,33 noch weiter herabsetzte (Kurve 10 b), aber keine Linderung der Symptome brachte. In diesem Fall waren vermutlich andere pathogenetische Faktoren für das klinische Erscheinungsbild verantwortlich, nicht aber eine Acetonämie.

Kurve 11 und 12, Fall 11 und 12: Diagramm zur Glycerinbehandlung von 2 Patienten, einem 55-jährigen Diabetiker und einer 63-jährigen Diabetikerin mit Acetonurie. In den beiden Fällen verläuft die Kurve nach Infusion von 500 ml einer 10 %igen Lösung = 50 g Glycerin etwa parallel und normalisiert sich nach ca. 60 Minuten. Die Acetonurie (zweifach positiv) verschwand in beiden Fällen.

Die Diabetes-Patienten waren durchwegs stationäre Fälle, bei denen sich während der Insulin-Behandlung plötzlich eine Acetonurie einstellte. Die Insulinmenge wurde in der Zeit der Glycerin-Behandlung nicht geändert.

Die von JOHNSON (102) festgestellte leichte Blutzuckererhöhung während der Glycerinbehandlung (s. Seite 34) konnten wir nach mehrfacher Blutzuckerbestimmung nicht beobachten. Die Veränderungen zeigten sich als leichte Schwankungen im Normbereich.

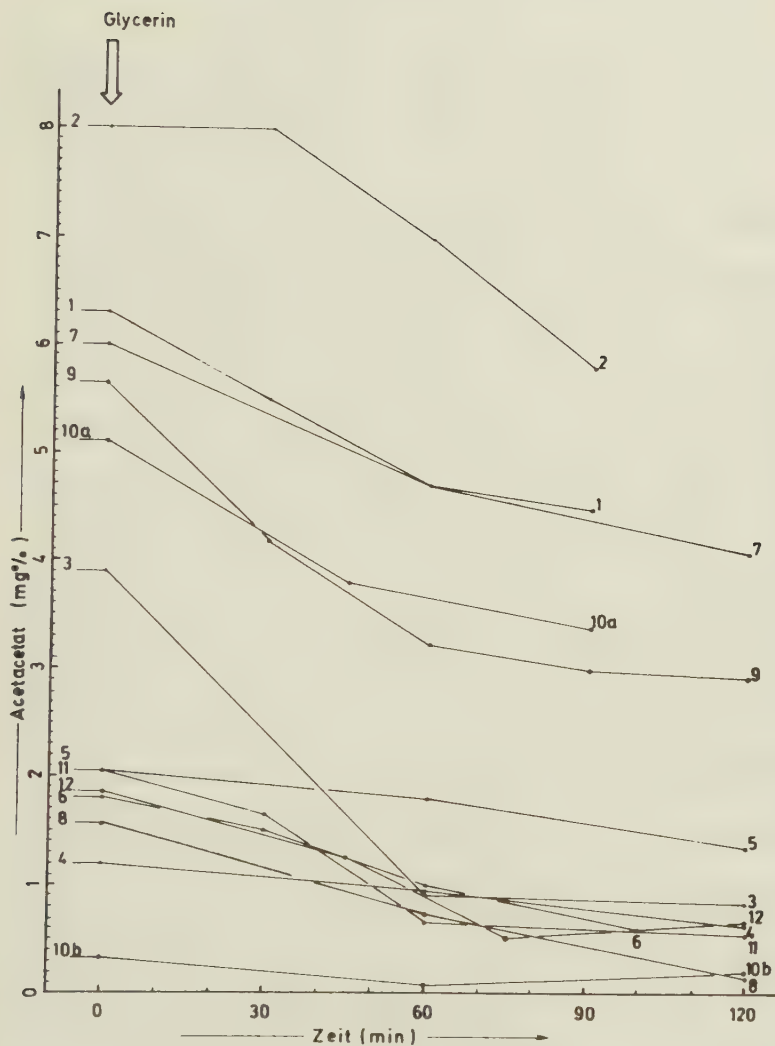


Abb. 5 Verhalten von Acetacetat im Serum ketotischer Patienten nach Glycerinzufuhr.

Tabelle 2: Zusammenstellung der Versuchsergebnisse

Vers. Nr.	Diagn. d. Krankh.	Alter i. J.	Gew. kg	Zt. min	Applik. Form v.Gl.	AcAc Spgl v.Gl. mg %	AcAc Spgl n.Gl	Red. AcAc in %	Absol. Abfall d. AcAc-Spgl
1	acetonäm. Erbrechen	3 1/2	17	90	5% Inf.	6,30	4,50	28,6	1,80
2	acetonäm. Erbrechen	5	24	90	5% "	8,00	5,90	26,3	2,10
3	diabet. Acetonurie	4 1/2	17	120	20g p.o.	3,90	0,85	78,0	3,05
4	diabet. Acetonurie	4 1/2	20	120	20g p.o.	1,20	0,68	43,0	0,52
5	diabet. Acetonurie	6	23	120	25g p.o.	2,04	1,35	33,8	0,69
6	diabet. Acetonurie	52	74	105	10% Inf.	1,80	0,60	66,0	1,20
7	acetonäm. Erbrechen	3	14	120	15g p.o.	6,00	4,10	31,6	1,90
8	diabet. Acetonurie	2 1/2	14	120	15g p.o.	1,58	0,10	93,6	1,48
9	acetonäm. Erbrechen	4 2/12	18	120	5% Inf.	5,65	2,95	48,0	2,70
10a	acetonäm. Erbrechen	1 1/2	8,4	90	5% Inf.	5,10	3,40	33,4	1,70
10b	acetonäm. Erbrechen	1 1/2	8,4	120	5% Inf.	0,33	0,21	36,4	0,12
11	diabet. Acetonurie	55	78	120	10% Inf.	2,05	0,55	73,0	1,50
12	diabet. Acetonurie	63	56	120	10% Inf.	1,85	0,70	62,0	1,15

D I S K U S S I O N

In der Literaurtr wurden von verschiedenen Autoren mehrere antiketogene Substanzen angegeben, die in der vorliegenden Arbeit mit der Angabe ihrer Wirkungsmechanismen - soweit bekannt - zusammengestellt wurden. Auch das Problem der Ketose und ihrer Entstehung bei Diabetes und im Hungerzustand wurde erörtert. Außerdem wurden die ketogenen Substanzen und der Einfluß von Hormonen auf die Ketonkörperbildung besprochen.

Klinische Versuche (5) sowie Experimente in vitro (94) stellten das Glycerin als stark antiketogene Substanz heraus. Neure Ergebnisse an Rattenleber-Perfusionsversuch (109) bestätigten diese Befunde.

Verschiedene Auffassungen der Autoren (107, 108) über den Wirkungsmechanismus des Glycerins wurden dargestellt. Es scheint gesichert zu sein, daß das Glycerin durch Bildung größerer Mengen von α -Glycerophosphat in der Leber, die langkettigen Fettsäuren aus dem Fettstoffwechsel bindet (109). Das Glycerin wirkt also keineswegs wie früher angenommen (84, 92, 102, 108) ähnlich den anderen antiketogenen Substanzen (Fructose, Glucose, Propionsäure usw.) und kann evtl. zusammen mit Fructose bei der Behandlung der Acetonämie eingesetzt werden, da die beiden Substanzen an verschiedenen Punkten der Ketonkörperbildung eingreifen. Dieser Aspekt wurde auch in der vorliegenden Arbeit behandelt.

In einem klinischen Versuch wurde die Wirkung des Glycerins bei diabetischer Acetonurie sowie bei einigen Fällen des kindlichen acetonämischen Erbrechens erprobt.

Die Experimente umfassen 12 Fälle, davon 7 Fälle mit diabetischer Acetonurie und 5 mit acetonämischem Erbrechen.

Unter den Diabetesfällen waren 4 Kinder im Alter von 2 1/2 bis 6 Jahren. Das Glycerin wurde per os oder intravenös als 5 - 10 %ige Infusionslösung in einer Dosis von ca. 1 g/kg Körpergewicht verabreicht.

Die Wirkung von Glycerin wurde durch Bestimmung der Acetessigsäurekonzentration im Serum vor und nach der Behandlung in bestimmten Zeitabständen untersucht.

Bei der diabetischen Acetonurie bewirkte das Glycerin eine Herabsetzung des Acetacetatspiegels im Durchschnitt um 63,5 % des Ausgangswertes (in einem Fall sogar bis um 93 %).

Bei den Fällen mit acetonämischem Erbrechen war die antiketogene Wirkung des Glycerins mit 30,7 % im Durchschnitt erheblich niedriger.

Wie im Experiment, waren auch die klinischen Symptome bei diabetischer Acetonurie nach Glyceringabe gebessert. Die Acetonurie verschwand oder war nur noch schwach nachweisbar.

Bei Kindern mit acetonämischem Erbrechen war der klinische Effekt des Glycerins entsprechend den Laborwerten nicht so ausgeprägt wie bei der diabetischen Acetonurie.

Der Acetacetatspiegel war bei den Diabetikern mit Acetonurie nicht sehr hoch (um 2 mg %) mit Ausnahme eines kindlichen Diabetes, der 3,9 mg % aufwies und als mittelstark bezeichnet werden kann. Dagegen fanden sich bei Kindern mit acetonämischem Erbrechen meist höhere Werte bis zu 8 mg %.

Bemerkenswert ist nach diesen Untersuchungen, daß das Glycerin den bei Diabetikern erhöhten Serumspiegel von Acetessigsäure (und wahrscheinlich auch andere Ketonkörper) nahezu normalisieren kann, während bei acetonämischem Erbrechen die Verminderung des Acetacetats im Durchschnitt etwa 30 % beträgt (mit Ausnahme von Fall 8, bei dem der Acetacetatspiegel fast auf 0 absank, wobei die niedrige Ausgangskonzentration eine Rolle gespielt haben mag).

Bei einem therapieresistenten Fall von acetonämischem Erbrechen (Fall 10) bestanden nach zweimaliger Glycerinbehandlung am 3. Tag noch starke klinische Erscheinungen bei niedrigem Acetacetatspiegel. Diese Diskrepanz zwischen niedrigem Ketonkörperspiegel einerseits und ausgeprägten klinischen Erscheinungen andererseits läßt an andere pathogenetische Faktoren bei der Entstehung dieses ohnehin ursächlich nicht geklärten Krankheitsbildes denken.

Die in der Literatur (102) angegebene leichte Blutzuckererhöhung während der Glycerinbehandlung wurde von uns nicht beobachtet. Vielmehr schwankte der Blutzucker im physiologischen Normbereich.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Glycerin wurde als antiketogene Substanz in einem klinischen Versuch erprobt. Es wurden 12 Patienten, darunter 9 Kinder, mit Glycerin behandelt. Es handelte sich um diabetische Acetonurie bei 4 Kindern im Alter von 2 1/2 bis 6 Jahren und 3 Erwachsenen. Die übrigen 5 waren Kinder im Alter zwischen 1 1/2 und 5 Jahren, die an acetonämischem Erbrechen litten.

Die Diabetiker waren stationäre Fälle, die mit Insulin eingestellt waren und plötzlich Aceton ausschieden. Bei diesen wurde die Insulinmenge während des Versuchs nicht erhöht. Bei den acetonämischen Kindern mit Erbrechen begann die Behandlung sofort bei der Klinikaufnahme. Das Glycerin wurde oral oder intravenös als 5 - 10 %ige Infusion verabreicht.

Vor, während und nach der Behandlung wurden in Zeitabständen von 30 - 120 Minuten Blut entnommen und die Acetessigsäure im Serum nach WALKER (111) bestimmt.

Bei der diabetischen Acetonurie bewirkte das Glycerin eine Erniedrigung der Blutacetatmenge um 69,3 % des Anfangswertes, bei acetonämischem Erbrechen eine Verminderung des Ketonkörpers um 33,6 %.

Entsprechend den Laborbefunden wurde eine Besserung der klinischen Erscheinungen beobachtet. Der Blutacetatspiegel betrug bei diabetischer Acetonurie um 2 mg %. Während die Fälle mit acetonämi-

schem Erbrechen meist höhere Werte (bis 8 mg %) aufwiesen.

Die Initialmenge des Acetacetats mag für die prozentuale Herabsetzung durch Glycerin eine Rolle gespielt haben.

Als Mechanismus der antiketogenen Wirkung des Glycerins wird die Bildung höherer Mengen von α -Glycerophosphat in der Leber angesehen, das seinerseits zusammen mit den langkettigen Fettsäuren Triglyceride bildet und so den vermehrten Anfall von Ketonkörpern verhindert.

L I T E R A T U R

- 1) PETTERS, W.:
Untersuchungen über die Honigharnruhr.
Prager Zeitschrift für die praktische Heil-
kunde 55, 81 (1857)
- 2) V. JAKSCH:
Acetonurie und Diacetonurie.
Hirschwald, Berlin (1885)
- 3) LEHMANN, C., F. MÜLLER, I. MUNK, H. SENATOR und
N. ZUNTZ:
Untersuchungen an zwei hungernden Menschen.
Virchow's Archiv, Supplement z.Bd. 131 (1893)
- 4) V. NOORDEN:
Pathologie des Stoffwechsels.
Berlin (1893)
- 5) HIRSCHFELD, F.:
Beobachtungen über Acetonurie und das Coma diabeticum.
Zeitschrift f.klin.Med. 28, 176 (1895)
- 6) GEELMUYDEN, H.C.:
Untersuchungen über Acetonkörper.
Zeitschrift f. physiolog. Chem. 23, 431 (1897)
- 7) GEELMUYDEN, H.C.:
Untersuchungen über Acetonkörper.
Skandinav. Archiv f. Physiologie 11, 97 (1900)

- 8) EMBDEN, G., H. SALOMON und F. SCHMIDT:
Über Acetonbildung in der Leber.
Hofmeister's Beitrag z.chem.Physiologie und
Pathologie 8, 129 (1906)
- 9) KNOOP, F.:
Abbau der aromatischen Fettsäuren.
Beitr. chem. Physiol. u. Pathol. 6, 150 (1904)
- 10) LYNEN, F., L. WESSELY, O. WIELAND und L. RUEFF:
Zur β -Oxydation der Fettsäuren.
Angew. Chem. 64, 687 (1952)
- 11) LYNEN, F.:
Mecanisme de la β -Oxydation des acides gras.
Bull.Soc.Chim.Biol. 35, 1061 (1953)
- 12) KARLSON, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1970)
- 13) RINGER, A.I.:
Propionic acid.
J.Biol.Chem. 12, 511 (1912)
- 14) GREENWALD, E.:
Glucose from propionic acid.
J.Biol.Chem. 16, 375 (1914)
- 15) FLÁVIN, M., P.J. ORTIZ, und S. OCHOA:
Metabolism of propionic acid in animal tissue.
Nature 176, 823 (1955)
- 16) JOWETT, M. and J.H. QUASTEL:
The formation and breakdown of acetoacetic in
animal tissues.
Biochem. J. 29, 2181 (1935)

- 17) EDSON, N.L.:
Ketogenesis from Aminoacids.
Biochem. J. 29, 2498 (1935)
- 18) ALBANESE, A.:
Protein and Aminoacid-Nutrition.
Academic Press, New York (1959)
- 19) SCHEPARTZ, B. and S. GURIN:
The intermediary metabolism of phenylalanine labeled
with radioactive carbon.
J.Biol.Chem. 180, 663 (1949)
- 20) WEINHOUSE and R.H. MULLINGTON:

J.Biol.Chem. 181, 645 (1949)
- 21) EMBDEN, G. und LATTES :
Acetessigsäure in der diabet. Leber.
Hofmeister's Beitr. physiol.Chem. 11, 327 (1908)
- 22) LEUTHARDT, F.:
Lehrbuch der physiol. Chemie.
Walter de Gryter Verlag, 15. Aufl., Berlin (1963)
- 23) WILLIAMSON, J.R., H.A. KREBS:
Acetoacetate as a fuel of respiration in the
perfused rat heart.
Biochem.J. 80, 540 (1961)
- 24) OLSON, R.E.:
Effect of Pyruvate and Acetoacetate on the metabolism
of fatty acids by the perfused rat heart.
Nature 195, 597 (1962)

- 25) BASSENGE, E., U.E. WENDT, P. SCHOLLMAYER, G. BLÜMCHEN,
S. GUDBJARNASON, R.J. BING:
Effect of ketone bodies on cardiac metabolism.
Amer.J.Physiol. 208, 162 (1965)
- 26) OWEN, O.E., A.P. MORGAN, H.G. KEMP, J.M. SULLIVAN,
M.G. HERRERA, and G.F. CAHILL, jr.:
Brain metabolism during fasting.
J.Clin.Invest. 46, 1589 (1967)
- 27) ZABIN, J. and K. BLOCH:
The metabolism of isovaleric acid for the synthesis
of cholesterol.
J.Biol.Chem. 185, 131 (1950)
- 28) ZAKAMI, W.:
Formation of formate and labil methyl groups from
acetone in the intact rat.
J.Biol.Chem. 187, 369 (1950)
- 29) SEUBERT, W.:
Stoffwechsel der Kohlenhydrate. Die Gluconeogenese.
In: Handbuch des Diabetes mellitus, Vol. 1, Edit.
E.F. PFEIFFER, S. 315, J.F. Lehmanns Verlag,
München (1969)
- 30) FRIEDMANN, E:
Acetessigsäure aus Essigsäure.
Biochem.Z. 55, 436 (1913)
- 31) EMBDEN, G. und LOEB, A.:
Acetessigsäure aus Essigsäure.
Z.Physiol.Chem. 88, 246 (1913)

- 32) STERN, I.R., M.J. COON, and A. DEL CAMPILLO:
Acetoacetyl coenzyme A as intermediate in the enzymatic
breakdown and synthesis of acetoacetat.
J.Amer.Chem.Soc. 75, 1517 (1953)
- 33) LYNEN, F. and S. OCHOA:
Enzymes of fatty acid metabolism.
Biochim. Biophys. Acta 12, 299 (1953)
- 34) GREEN, D.S., D.S. GOLDMANN, S.M. and H. BEINERT:

J.Biol.Chem. 202, 137 (1953)
- 35) WIELAND, O.:
Diabetic Acidosis: Biochemical Aspects.
Excerpta Medica International Congress,
Series No. 84, on: The Nature and treatment
of diabetes, 533 (1965)
- 36) WIELAND, O. and L. WEISS:
Increase in liver acetyl-CoA during ketosis.
Biochim.Biophys.Res.Commu. 10, 333 (1963)
- 37) TUBBS, P.K. and P.B. GARLAND:
Variation in tissue content of Coenzyme A-thioesters
and possible metabolic implications.
Biochem.J. 93, 550 (1964)
- 38) WILLIAMSON, J.R., P.H. WRIGHT, W.J. MALAISSE,
J. ASHMORE:
Control of gluconeogenesis by acetyl-CoA in rats
treated with glucagon and anti-insulin-serum.
Biochim.Biophys.Res.Commu. 24, 765 (1966)

- 39) SÖLING, H.D., B. WILLMS, D. FRIEDRICHS, J. KLEINECKE:
Regulation of gluconeogenesis by fatty acid oxidation
in isolated perfused livers of nonstarved rats.
Europ.J.Biochem. 4, 364 (1968)
- 40) WEISS, L. and G. LÖFFLER:
Interrelationship between Adipose Tissue and Liver.
In: Adipose Tissue, Regulation and Metabolic
Functions. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Academic
Press, New York, London (1970)
- 41) MC GILVERY :
Biochemistry, a functional approach.
W.B. Saunders Comp., Philadelphia (1970)
- 42) WIELAND, O. und G. LÖFFLER:
Über den Mechanismus der gesteigerten Ketonkörper-
bildung. I. Redox-Status des Leber-DPNH unter
Ketosebedingungen in vivo.
Biochem. Z. 339, 204 (1963)
- 43) WIELAND, O., F. MATSCHINSKY, G. LÖFFLER und
U. MÜLLER:
Die Abhängigkeit der Ketonkörperbildung der
Leber vom DPNH-Spiegel.
Biochim.Biophys.Acta (Amst.) 53, 412 (1961)
- 44) HOHORST, H.J., F.J. KREUTZ, M. REIM, H.J. HÜBENER:
The oxidation/reduction state of the extramito-
chondrial DPN/DPNH system in rat liver and the
hormonal control of substrate levels in vivo.
Biochem.Biophys.Res.Commu. 4, 163 (1961)

- 45) WIELAND, O., G. LÖFFLER:
Beziehungen zwischen Leber-DPNH und Ketogenese
in vivo.
Life Sci. 2, 55 (1962)
- 46) WIELAND, O., L. WEISS:
Inhibition of citrate synthase by palmityl
Coenzyme A.
Biochem.Biophys.Res.Commu. 13, 26 (1963)
- 47) WIELAND, O., L. WEISS, I. EGER-NEUFELDT:
Hemmung der enzymatischen Citronensäuresynthese
durch langkettige Acyl-Thioester des Coenzym A.
Biochem.Z. 339, 501 (1964a)
- 48) SRERE, P.A.:
Palmityl-Coenzyme A inhibition of the citrate
condensing enzyme.
Biochim.Biophys.Acta (Amst.) 106, 445 (1965)
- 49) TAKETA, K., B.M. POGELL:
The effect of palmityl coenzyme A on glucose-6-
phosphate dehydrogenase and other enzymes.
J.biol.Chem. 241, 720 (1965)
- 50) HEPP, D., P.L. POFFENBARGER, J.W. ENSINCK and
R.H. WILLIAMS:
Effects of nonsuppressible insulin-like activity
and insulin on glucose oxidation and lipolysis
in the isolated adipose cell.
Metabolism 16, 393 (1967)
- 51) WINEGARD, A.I. :
Insulin and lipid metabolism.
In: Action of Hormones on Molecular Processes.
Hrsg. G.Litwack and D.Kritchersky. John Wiley &
Sons, Inc., New York 382 (1964)

- 52) FAIN, J.N., R.O. SCOW, E.J. URGOTTI, and S.S. CHERNIK:

Endocrinology 77, 68 (1965)

- 53) ADACHI, K., H. INOUE, H. TANIOKA, and Y. TAKEDA:

J. Biochem. (Tokyo) 58, 68 (1965)

- 54) VAUGHAN, M., and D. STEINBERG:

Glyceride biosynthesis, glyceride breakdown and glycogen breakdown in adipose tissue: mechanism and regulation.

In: Handbook of Physiology, Section V, Adipose Tissue. Hrsg. A.E. Renold, and C.F. Cahill, jr., The Williams and Wilkins, Baltimore (1965)

- 55) FESSLER, A., and J.C. BECK:

Effect of insulin on the metabolism of human adipose tissue in vitro.

Biochim.Biophys.Acta 106, 199 (1965)

- 56) MANCHESTER, K.L.:

Stimulation by insulin of incorporation of ^{32}P -phosphate and ^{14}C from acetate into lipid and protein of isolated rat diaphragm.

Biochim.Biophys.Acta 70, 208 (1963)

- 57) JUNGAS, R.L., and E.G. BALL:

Studies on the metabolism of adipose tissue.

XII. The effects of insulin and epinephrine on free fatty acid and glycerol production in the presence and absence of glucose.

Biochemistry 2, 383 (1963)

- 58) MENAHAN, L.A. and O. WIELAND:
Interactions of glucagon and insulin on the
metabolism of perfused livers from fasted rats.
Europ. J. Biochem. 9, 55 (1969)
- 59) MILLER, L.L.:
Direct actions of insulin, glucagon and epine-
phrine on the isolated perfused rat liver.
Federation Proc. 24, 737 (1965)
- 60) STRUCK, E., J. ASHMORE and O. WIELAND:
Effects of glucagon and long chain fatty acids
on glucose production by isolated perfused rat
liver.
In: Adv.Enzyme Regulation (Hrsg. G. Weber),
Pergamon Press, New York, Bd. 4, 219 (1966)
- 61) STEINBERG, D., E. SHAFRIR, and M. VAUGHAN:
Direct effect of glucagon on release of un-
esterified fatty acids (UFA) from adipose
tissue.
Clin.Res. 7, 220 (1959)
- 62) GORDON, R.S. and A. CHERKES:
Production of unesterified fatty acids from
isolated rat adipose tissue incubated in vitro.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 97, 150 (1958)
- 63) INGLE, D.J.:
Experimental diabetes.
In: Diabetes, Hrsg. von R.H. Williams, P.B.
Hoeber, Inc., Medical Division of Harper & Row,
Inc., New York, 297-308 (1962)

- 64) FAIN, J.N., V.P. KOVACEC and R.O. SCOW:
Effect of growth hormone and dexamethasone on
lipolysis and metabolism in isolated fat cells
of the rat.
J.biol.Chem. 240, 3522 (1965)
- 65) SHAFRIF, E., K.E. SUSSMAN and D. STEINBERG:
Role of the pituitary and the adrenal in the
mobilization of free fatty acids and lipo-
proteins.
J.Lipid Res. 1, 459 (1960)
- 66) BALFOUR, W.M. and SPRAGUE, R.G.:
Association of diabetes mellitus and disorders
of the anterior pituitary, thyroid and adrenal
cortex.
Amer.J.Med. 7, 596 (1949)
- 67) SCOW, R.O., S.S. CHERNIK, and B.A. GUARCO:
Keton action of pituitary and adrenal hormones
in pancreatectomized rats.
J.Amer.Diabet.Ass. 8, 132 (1959)
- 68) MC ARTHUR, J.W., R.G. SPRAGUE, and H.L. MASON:
The urinary excretion of corticosteroids in
diabetic acidosis.
J.Clin.Endocrinol. 10, 307 (1950)
- 69) INGLE, D.J., M.C. PRESTRUD, and J.E. NEZAMIS:
Effect of administering large doses of cortisone
acetate to normal rats.
Amer.J.Physiol. 166, 171 (1951)
- 70) HOUSSAY, B.A., and A. BIASOTTI:
The hypophysis, carbohydrate metabolism and
diabetes.
Endocrinology 15, 511 (1931)

- 71) LONG, C.N.H. and F.D.W. LUKENS:
The effects of adrenalectomy and hypophysectomy
upon experimental diabetes in the cat.
J.Exper.Med. 63, 465 (1936)
- 72) KINSELL, L.W., S. MARGEN, G.D. MICHAELS,
R. REISS, R. FRANTZ, and J. CARBONE:
Studies in fat metabolism. III. The effect of
ACTH, of cortisone, and other steroid compounds
upon fasting-induced hyperketonemia and keton-
uria.
J.Clin.Invest. 30, 1491 (1951)
- 73) CHERNIK, S.S., and R.O. SCOW:
Early effects of "total" pancreatectomy on fat
metabolism in the rat.
Amer.J.Physiol. 196, 125 (1959)
- 74) VAUGHAN, M., and D. STEINBERG:
Effect of hormones on lipolysis and glyceride
synthesis in adipose tissue.
Fed.Proc. 21, 284 (1962)
- 75) Zit. nach PETRIDES, P., L. WEISS, G. LÖFFLER,
O. WIELAND:
Die Zuckerkrankheit.
In: Klinik der Gegenwart, Bd. XI, 11 (1970)
- 76) BENNETT, L.L., R.E. KREISS, C.H. LI, and
H.M. EVANS:
Production of ketosis by growth and adreno-
corticotropic hormones.
Amer.J.Physiol. 152, 210 (1948)

- 77) ENGEL, F.L., M.G. ENGEL, and H.T. MC PHERSON:
Ketogenic and adipokinetic activities of
pituitary hormones.
Endocrinology. 61, 713 (1957)
- 78) KETTERER, B., P. RANDLE, and F.G. YOUNG:
The pituitary growth hormone and metabolic
processes.
Ergebn. Physiol. 49, 128 (1957)
- 79) IKKOS, D., and R. LUFT:
"Idiophypophyseal" diabetes mellitus in two hypo-
physectomised women.
Lancet II, 897 (1960)
- 80) IKKOS, D. and R. LUFT:
Studies of the metabolic action of human growth
hormone.
Acta endocrin. 34, 83 (1960)
- 81) RANDLE, P.J., P.B. GARLAND, C.N. HALES, and
E.A. NEWSHOLME:
The glucose fatty-acid cycle, its role in
insulin sensitivity and the metabolic disturbances
of diabetes mellitus.
Lancet I, 785 (1963)
- 82) DEBONS, A.F., and I.L. SCHWARTZ:
Dependence of the lipolytic action of epinephrine
in vitro upon thyroid hormone.
J.Lipid Res. 2, 86 (1961)
- 83) DEYKIN, D., and M. VAUGHAN:
Release of free fatty acids by adipose tissue
from rats treated with triiodothyronine or
propylthiouracil.
J. Lipid Res. 4, 200 (1963)

- 84) SATTA, G.:
Studien über die Bedingung der Acetonbildung im
Tierkörper.
Hofm. Btrg. physiol. Chem. 6 (1905)
- 85) SCHWARZ, L.:
Untersuchungen über Diabetes, über die Wirkung
der Gluconsäure.
Deutsche Arch. f.klin.Med. 76, 259 (1923)
- 86) BAER, J., und L. BLUM:
Über die Einwirkung chemischer Substanzen auf
die Zuckerausscheidung und die Acidose.
Hofm. Btrg. Z.Physiol.u.Pathol. 10, 80 (1907)
- 87) BORCHARD, L., und F. LANGE:
Über den Einfluß der Aminosäuren auf die Aceton-
ausscheidung.
Hofm.Btrg.physiol.Chem. 9 (1906)
- 88) SCHULTZ, L.H.:
Treatment of ketosis in dairy cattle with sodium-
propionat.
Cornell Veterinarian 42, 148 (1952)
- 89) FINCHER, M.G.:
Current problems in cattle practice, including
mastitis.
Canad.J.Comp.Med. and Vet.Sci. 17, 193 (1953)
- 90) SHAW, J.C. B.C. HATZIOLOS, E.C. LEFFEL,
A.C.CHUNG, and J. GILBERT:
Studies on ketosis in dairy cattle. XVI. The
puituitary-adrenal cortical.
North amer.Vet. 34, 251 (1953)

- 91) SEEKLES, L.:
A note on the treatment of ketosis in milk
cows with ammonium lactate.
Vet.Re. 63, 494 (1951)
- 92) LANG, R.M.:
Acidosis and some factors, which influence it.
Biochem.J. 9, 456 (1915)
- 93) CHERNICK, S.S. and I.L. CHAIKOFF:
Two blocks in carbohydrate utilisation in the
liver of diabetic rat.
J.biol.Chem. 188, 389 (1951)
- 94) EDSON, N.L.:
Ketosis - Antiketosis.
Biochem.J. 30, 8062 (1936)
- 95) KREBS, H.:
Biochemical aspects of ketosis.
Biochem.J.Arch. Intern.Med. 107, 51 (1961)
- 96) MAGNUS-LEVY, A.:
Die Fette im Stoffwechsel.
In: Oppenheimer Handbuch der Biochemie 8, 478
(1925)
- 97) BORSCHARD:
Aminosäuren und Acetonkörper.
Hofm.Btrg.physiol.Chem. 9, 116 (1907)
- 98) BENEDICT und TÖRÖCK :
Alkohol im Zuckerkranken.
Zeitsch.klin.Med. 60, 328 (1906)

- 99) NEUBAUER, C.:
Alkohol und Acetonkörper.
Münchn.med.Wochenschrift 790 (1906)
- 100) RINGER, A.I.:
The role of pyruvic acid in the intermediary
metabolism of alanine.
J.biol.Chem. 15, 145 (1913)
- 101) THOMAS, H.M. jr.:
Glycerol, its use as an antiketogenic substance
in the diet of diabetic patients.
Bull. Hopkins Hosp. 35, 201 (1924)
- 102) JOHNSON, R.B.:
The treatment of ketosis with glycerol and
Propylenglycol 40/44, 6 (1954)
- 103) PELKONEN, R., E.A. NIKKILÄ, and M. KEKKI:
Metabolism of glycerol in diabetes mellitus.
Diabetologia 3, 1 (1967)
- 104) FREUND, G.:
The metabolic effects of glycerol administered
to diabetic patients.
Arch.Inter.Med. 121, 123 (1968)
- 105) LUETHIE, H.:
Die Zuckerbildung aus Glycerin.
Deutsch.Arch.f.klin.Med. 80, 98 (1904)
- 106) ASHMORE, J., A.E. RENOLD, F.B. NESBETT, and
A.B. HASTINGS:
Studies on carbohydrate metabolism in rat liver
slices. V. Glycerol metabolism in relation to
other substrates in normal and diabetic tissue.
J.Biol.Chem. 215, 153 (1955)

- 107) FRITZ, I.B.:
Factors influencing the rates of long-chain
fatty acid oxidation and synthesis in mammalian
systems.
Physiol.Rev. 41, 52 (1961)
- 108) KREBS, H.A.:
Biochemical Aspects of Ketosis.
Proc.Roy.Soc.Med. 53, 71 (1960)
- 109) WIELAND, O., und F. MATSCHINSKI:
Zur Natur der antiketogenen Wirkung von
Glycerin und Fructose.
Life Sciences 2, 49 (1962)
- 110) MATSCHINSKI, F.:
Unveröffentlicht, persönliche Mitteilung.
- 111) WALKER, G.P.:
A colorimetric method for the estimation of
acetoacetate.
Biochem. J. 58, 699 (1954)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. O. Wieland für die Überlassung des Themas und die verständnisvolle Förderung der Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.

Herrn Oberarzt Dr. med. L. Weiß vom Klinisch-Chemischen Institut im Krankenhaus München-Schwabing danke ich für seine großzügige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 1.2.1937 wurde ich als Sohn des Schulrates Ali Khodai und seiner Ehefrau Alieh, geb. Ebrahimi in Zahedan/Iran geboren, wo ich die Volks- und Oberschule besuchte. Das Abitur bestand ich 1955 in der Pahlavi-Oberschule in der Stadt Kerman. Im Wintersemester 1956 begann ich das Studium der Medizin mit einem iranischen Staatsstipendium in München. Nach 5 Semestern bestand ich die ärztliche Vorprüfung am 23.4.1959 mit der Note I. Nach weiteren 6 klinischen Semestern legte ich das medizinische Staatsexamen am 1.8.1962 mit dem Urteil "Gut" in München ab.

Im Wintersemester 1960/61 war ich vorübergehend in meiner Heimat an einer von deutschen Dozenten besetzten medizinischen Fakultät der Universität Gondi-Shapour in Ahwaz als Vorlesungsassistent und Dolmetscher für Allgemeine Pathologie sowie Anatomie und Histologie tätig.

Nach dem Staatsexamen war ich als Medizinalassistent in folgenden Kliniken tätig:

Vom 10.8.	bis 30.9.62	Dermatologische Universitäts-Klinik München
vom 1.1.	bis 30.4.63	II. Medizinische Universitäts-Klinik München
vom 1.5.	bis 31.10.63	Kinderkrankenhaus München-Schwabing

vom 1.11.63 bis 29.2.64 Chirurgische Abteilung des
Hauner'schen Universitäts-
Kinderspitals in München

vom 1.4. bis 30.9.64 II. Medizinische Universitäts-
Klinik München

vom 1.11.64 bis 28.2.65 Gynäkologische Abteilung des
St.Josefs-Krankenhauses in
Kötzting/Ndb.

Am 28.2.1965 erhielt ich die Approbation.

Vom 1.3. bis 31.8.65 arbeitete ich weiter im St.Josefs-
Krankenhaus in Kötzting auf der Gynäkologischen Abteilung
als Assistenzarzt.

Im September 1965 begann ich meine chirurgische Fach-
arztausbildung und bekam eine Assistentenstelle an der
Chirurgischen Abteilung des städt. Krankenhauses
Ingolstadt. Am 1.4.69 wechselte ich die Ausbildungs-
stätte und bin seitdem an der Chirurgischen Abteilung
des städt. Krankenhauses Landshut als Assistenzarzt
angestellt.

